

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: 88810026.0

⑥ Int. Cl.⁴: **C 07 D 223/22**
// A61K31/55

⑳ Anmeldetag: 21.01.88

③① Priorität: 27.01.87 CH 276/87

③② Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.08.88 Patentblatt 88/31

③③ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

③④ Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

③⑤ Erfinder: Acklin, Georg, Dr.
General-Guisan-Strasse 41
CH-4144 Arlesheim (CH)

Aufderhaar, Ernst, Dr.
Ziegelhofweg 26
CH-4303 Kaiseraugst (CH)

Kaupp, Günter, Dr.
Bättwilerstrasse 52
CH-4108 Witterswil (CH)

Räz, Bernhard
Sommegasse 39
CH-4056 Basel (CH)

Vogel, Ulrich, Dr.
Bölzli 5
CH-4312 Megden (CH)

③⑥ Verfahren zur Herstellung von N,N-(Dibenzohexatrienyl) harnstoffen.

③⑦ N,N-(Dibenzohexatrienyl)harnstoffe können in einer glatten Einstufenreaktion hergestellt werden, indem man ein entsprechendes N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin mit Cyansäure umsetzt.

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von N,N-(Dibenzohexatrienyl)harnstoffen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N,N-(Dibenzohexatrienyl)harnstoffen, insbesondere von 1,5-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man ein entsprechendes N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin, insbesondere 1,5-Dibenz[b,f]azepin (Iminostilben), mit Cyansäure umsetzt.

1,5-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, unter dem Freinamen Carbamazepin als Arzneimittelwirkstoff bekannt, wird gemäss US-PS 2,948,718 üblicherweise hergestellt durch Umsetzung von Iminostilben mit Phosgen zu 1,5-Dibenz[b,f]azepin-5-carbonsäurechlorid und Weiterumsetzung desselben mit Ammoniak. Einem neueren Verfahren gemäss der DE-A1 2307174 zufolge setzt man Iminostilben mit einem Acylisocyanat um und unterwirft das gebildete 1,5-Dibenz[b,f]azepin-5-(N-acyl)carboxamid der basischen Hydrolyse. Die bekannten Verfahren haben verschiedene Nachteile. So müssen stets zwei getrennte Reaktionsstufen durchgeführt werden, wobei für die erste Stufe des Verfahrens gemäss der US-PS die Verwendung einer äquimolaren Menge des hochtoxischen Phosgen unumgänglich ist.

Der Erfindung lag dementsprechend die bislang noch nicht gelöste Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren zu entwickeln, das in einer Stufe direkt zu 1,5-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid führt.

Der erfindungsgemässe Lösungsvorschlag ist insofern überraschend, als bekannt ist, dass Iminostilben mit Alkylisocyanaten nicht zu entsprechenden 1,5-Dibenz[b,f]azepin-5-(N-alkyl)carboxamiden reagiert (DE-A1 2307174) und die Umsetzung von N,N-Diarylaminen mit Natriumcyanat und Trifluoressigsäure in Benzol auf N,N-(Benzobutadienyl)- und N,N-(Dibenzobutadienyl)amine, wie Indol bzw. Carbazol, nicht übertragen werden konnte (Chem. and Ind. 1965, Seiten 1428-9).

Die erfindungsgemäss für die Einführung der 5-Carbamylgruppe verwendete Cyansäure wird üblicherweise hergestellt durch Pyrolyse von Cyanursäure, durch Oxidation von Formamid mit Sauerstoff am Silber- oder Kupferkontakt oder durch Behandlung der Lösung und/oder Suspension eines ihrer Salze, vorzugsweise von Natrium- oder Kaliumcyanat, mit einer Säure. Cyansäure ist in freier Form nicht stabil. Sie geht eine Vielzahl von Polymerisations- und Autokondensationsreaktionen ein und addiert zudem leicht Wasser, Alkohole, Amine und dergleichen. Ihre Lösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln sind jedoch für den erfindungsgemässen Zweck hinreichend haltbar.

Die erfindungsgemässe Umsetzung erfolgt deshalb vorzugsweise in organischer Lösung, d.h. in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wobei die Cyansäure vorzugsweise in gasförmigem Zustand, vorteilhaft mit einem Inertgas, wie Stickstoff oder Argon verdünnt, in das Reaktionssystem eingeblasen oder durch Behandlung der Lösung und/oder Suspension eines ihrer Salze, vorzugsweise von Natrium- oder Kaliumcyanat, mit einer Säure in Freiheit gesetzt wird.

Als organische Lösungsmittel sind solche geeignet, die mit Isocyanensäure nicht oder nur so langsam reagieren, dass die erfindungsgemässe Reaktion nicht durch Bildung unerwünschter Zwischenprodukte beeinträchtigt wird. Geeignet sind beispielsweise aromatische bzw. araliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, Halogenalkanen, wie 1,2-Dichloräthan, aliphatische Carbonsäuren und ihre aliphatischen Ester, wie Niederalkan-carbonsäuren, z.B. Essigsäure, oder Niederalkan-carbonsäurenederalkylester, z.B. Essigsäureäthylester, ferner aliphatische Aether, wie Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran und dergleichen, sowie Gemische derselben.

Da Cyansäure mit Wasser, Alkoholen, Aminen und dergleichen unerwünschte Nebenreaktionen eingeht, wird die erfindungsgemässe Umsetzung vorteilhaft unter weitgehend aprotischen Bedingungen, d.h. in weitgehend wasser-, alkohol- und aminfreier organischer Lösung und unter Wasserdampfausschluss, durchgeführt. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und der Isolierung des gebildeten Additionsproduktes sind diese Vorsichtsmassnahmen jedoch völlig entbehrlich.

Für die erfindungsgemässe Umsetzung wird eine dem eingesetzten N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin mindestens äquimolare Cyansäuremenge benötigt. Um einen besseren Umsatz zu erzielen, verwendet man jedoch vorteilhaft die etwa 1,05-molare bis etwa 2,5-molare, vorzugsweise etwa 1,25-molare bis etwa 2,25-molare, beispielsweise etwa 1,3-molare bis etwa doppeltmolare Menge, Cyansäure, d.h. einen etwa 50%igen bis etwa 150%igen, vorzugsweise etwa 25%igen bis etwa 125%igen, beispielsweise etwa 30%igen bis etwa 100%igen, Cyansäureüberschuss.

Für die Freisetzung von Cyansäure aus einem ihrer Salze, welche eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung darstellt, geeignet sind generell sämtliche Protonensäure, deren Säurestärke ausreicht, Cyansäure aus ihren Salzen zu verdrängen. Geeignet sind beispielsweise Mineralsäuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, organische Sulfonsäuren, wie C₁-C₇-Alkan- oder gegebenenfalls halogen- oder C₁-C₄-alkylsubstituierte Benzolsulfonsäuren, z.B. Methan-, Äthan-, Benzol-, p-Toluol- oder p-Brombenzolsulfonsäure, oder organische Carbonsäuren, deren Säurestärke in dem verwendeten Lösungsmittel mindestens derjenigen von Ameisensäure praktisch entspricht, wie 2-Mono-, 2,2-Di- oder 2,2,2-Trihalogen-C₂-C₇-alkansäuren, z.B. Trichloressigsäure.

Die Reaktion der N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin-Komponente mit Cyansäure verläuft spontan und leicht exotherm. Die Reaktionsparameter sind nicht kritisch. Die Reaktion kann beispielsweise im Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 120°C und homogen oder vorzugsweise heterogen durchgeführt werden. Gleichwohl werden Umsatz und Umsatzgeschwindigkeit durch gelindes Erwärmen und/oder Gegenwart eines sauren Mittels beschleunigt.

nigt. Die Umsetzung wird deshalb vorzugsweise im Temperaturbereich von Raumtemperatur, d.h. etwa 20°C bis etwa 100°C sowie in Gegenwart eines sauren Mittels durchgeführt. Da letzteres an der Reaktion nur katalytisch teilnimmt, genügen im Prinzip katalytische Säuremengen. Im allgemeinen sind etwa 0,01 bis etwa 0,15, beispielsweise etwa 0,04 bis etwa 0,05, Äquivalente saures Mittel je Mol N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin völlig ausreichend. Lediglich bei Verwendung mehrbasiger Säuren deutlich unterschiedlicher Aciditätsstufen ist bei heterogener Reaktionsführung zu beachten, dass saure Salze ausfallen können, wodurch ein Teil der eingesetzten Säure blockiert wird. Bei Verwendung von Schwefelsäure beispielsweise benötigt man deshalb je Mol N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin bis zu 1,5, beispielsweise etwa 1,05 bis etwa 1,4 Moläquivalente, entsprechend etwa 0,525 bis etwa 0,7 Mol, d.h. einen etwa 50%igen bis etwa 40%igen Ueberschuss, derselben, wenn die Variante, bei der man die Cyansäure aus einem ihrer Salze freisetzt, benutzt und die Reaktion heterogen geführt wird. Selbstverständlich kann das saure katalytische Mittel auch in Form des entsprechenden N,N-(Dibenzohexatrienyl)ammoniumsalzes vorliegen oder zugefügt werden.

Als saures Mittel kommen beispielsweise die vorstehend für die Freisetzung von Cyansäure als geeignet angegebenen Protonensäuren, ferner aliphatische Carbonsäuren, wie C₁-C₇-Alkansäuren, z.B. Essigsäure, insbesondere, wenn diese auch als Lösungsmittel dienen, in Betracht. Benutzt man die Variante, bei der die Cyansäure aus einem ihrer Salze in situ freigesetzt wird, verwendet man vorteilhaft im allgemeinen einen geringen, d.h. etwa 0,5%igen bis etwa 10%igen, beispielsweise etwa 1%igen bis etwa 5%igen, bei Verwendung z.B. von Schwefelsäure jedoch aus den genannten Gründen einen etwa 50%igen bis etwa 40%igen, beispielsweise etwa 32%igen, Ueberschuss der für die Freisetzung der Cyansäure verwendeten Säure.

In einer bevorzugten Ausführungsform fügt man zu einer Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins, insbesondere von Iminostilben, und der mindestens äquimolaren, insbesondere etwa 1,75-bis etwa 2,25-molaren, beispielsweise etwa doppelmolaren, Menge Natriumcyanat in Toluol bei etwa 20°C bis etwa 30°C, beispielsweise bei Raumtemperatur bis etwa 25°C, pro Mol Natriumcyanat etwa 1,005 bis etwa 1,05, beispielsweise 1,02 Mol, d.h. einen etwa 0,5%igen bis etwa 5%igen, beispielsweise etwa 2%igen Ueberschuss, Trichloressigsäure hinzu und erwärmt erforderlichenfalls auf etwa 40°C bis etwa 80°C, beispielsweise auf etwa 50°C bis 65°C, oder versetzt eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins, insbesondere von Iminostilben, in Essigsäure mit etwa 1,05 bis etwa 1,40 Moläquivalenten, entsprechend etwa 0,525 bis etwa 0,7 Mol, d.h. einem etwa 50%igen bis etwa 40%igen Ueberschuss, Schwefelsäure und fügt dann die der eingesetzten Menge N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins mindestens äquimolare Menge, beispielsweise pro Mol des Amins etwa 1,25 bis etwa 1,75, z.B. etwa 1,6 Mol, Natriumcyanat hinzu, wobei man beispielsweise bei etwa 10°C bis etwa 120°C

arbeitet, oder leitet in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester die etwa 1,02- bis 1,40-, beispielsweise etwa 1,05-, d.h. 1,04- bis 1,06-molare Menge, d.h. einen geringen, vorzugsweise etwa 20%igen bis etwa 10%igen, beispielsweise etwa 50%igen, d.h. 40%igen bis 60%igen, Ueberschuss, Chlorwasserstoff ein und fügt dann eine der eingesetzten Natriumcyanatmenge höchstens äquimolare Menge, beispielsweise einen etwa 50%igen bis etwa 500%igen molaren Unterschuss, an N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin, beispielsweise pro Mol Natriumcyanat etwa 0,6 bis etwa 0,9, z.B. etwa 0,75 Mol, Iminostilben hinzu, wobei man vorzugsweise bei etwa 0°C bis etwa 80°C arbeitet, beispielsweise nach Zugabe der Aminkomponente auf etwa 40°C bis 70°C erwärmt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform leitet man in eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins, insbesondere von Iminostilben, in Essigsäure die mindestens äquimolare, beispielsweise etwa 1,25-molare bis etwa 1,75-molare, vorzugsweise etwa 1,4-molare bis etwa 1,6-molare Menge, d.h. einen beispielsweise etwa 25%igen bis etwa 75%igen, vorzugsweise etwa 40%igen bis etwa 60%igen, Ueberschuss, Cyansäure ein und erwärmt erforderlichenfalls auf etwa 25°C bis etwa 50°C oder leitet in eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins, insbesondere von Iminostilben, in Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan oder Essigsäureäthylester zunächst die etwa 0,01-molare bis etwa 0,15-molare, beispielsweise 0,01-molare bis etwa 0,12-molare Menge, d.h. etwa 1 bis etwa 15 Mol-%, beispielsweise etwa 1 bis etwa 12 Mol-%, Chlorwasserstoff und anschließend die mindestens äquimolare, beispielsweise etwa 1,25-molare bis etwa 1,75-molare, vorzugsweise etwa 1,4-molare bis etwa 1,6-molare Menge, d.h. einen beispielsweise etwa 25%igen bis etwa 75%igen, vorzugsweise etwa 40%igen bis etwa 60%igen Ueberschuss, Cyansäure ein und erwärmt erforderlichenfalls auf etwa 50°C bis etwa 125°C, beispielsweise auf etwa 75°C bis etwa 100°C. In einer Abwandlung dieser Variante leitet man in eine Suspension eines Gemisches des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins und eines seiner Säureadditionssalze, beispielsweise von etwa 0,8 bis etwa 0,96, vorzugsweise etwa 0,85 bis etwa 0,95, Molteilen Iminostilben und etwa 0,04 bis etwa 0,2, vorzugsweise etwa 0,05 bis 0,15, Molteilen Iminostilbenhydrochlorid (Molteilsomme = 1), die mindestens äquimolare, beispielsweise etwa 1,25-molare bis etwa 1,75-molare, vorzugsweise etwa 1,4-molare bis etwa 1,6-molare Menge, d.h. einen beispielsweise etwa 25%igen bis etwa 75%igen, vorzugsweise etwa 40%igen bis etwa 60%igen, Ueberschuss Cyansäure ein und erwärmt erforderlichenfalls auf etwa 60°C bis etwa 100°C.

Die Erfindung ist in den nachstehenden Ausführungsbeispielen näher beschrieben. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1:

723g Trichloressigsäure werden in 600 ml Toluol gelöst und im Lauf von 1 1/2 Std. zu einer Suspension von 407 g Iminostilben und 290 g Natriumcyanat in 600 ml Toluol gegeben, wobei man

durch Kühlung die Temperatur auf 25°C hält.

Man lässt 1/2 Stunden bei 25°C und 1 Stunde bei 50°C nachreagieren und gibt dann 1300 ml Wasser langsam zu. Anschliessend wird auf 20°C gekühlt und das Produkt abfiltriert. Man wäscht mit Toluol und Wasser und trocknet bei 85 - 90°C im Vakuum. Ausbeute 475 g Carbamazepin.

Beispiel 2:

25 g Iminostilben werden in 180 ml Essigsäure suspendiert und mit 14 g 96%iger Schwefelsäure langsam versetzt. Bei 30°C werden unter gutem Rühren 13,5 g Natriumcyanat portionsweise zugesetzt.

Man rührt 3 Stunden bei 30°C, filtriert das Produkt ab und wäscht mit Essigsäure und anschliessend Wasser.

Nach Trocknen bei 80°C im Vakuum erhält man 29,5 g Carbamazepin.

Beispiel 3:

Man suspendiert 68 g Natriumcyanat in 1000 ml Essigsäureäthylester und leitet unter Rühren bei Raumtemperatur 40 g Chlorwasserstoff gasförmig ein. Nach 4 Stunden wird das gebildete Natriumchlorid abfiltriert und das klare Filtrat mit 155 g Iminostilben versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch für 4-6 Stunden auf 50°C, kühlt auf 0°C und filtriert das Produkt ab. Nach Waschen mit wenig Essigsäureäthylester und Trocknen bei 80°C im Vakuum erhält man 177 g Carbamazepin.

Beispiel 4:

17.4 g Iminostilben und 2.3 g Iminostilbenhydrochlorid werden in 250 ml Toluol suspendiert. Man erwärmt auf 80° und leitet im Lauf von 1 1/2 Stunden 6.5 g monomere Cyansäure im Stickstoffstrom ein und heizt anschliessend noch 1/2 Stunde auf 100°C.

Nach Abkühlen auf 5° wird abfiltriert, viermal mit kaltem Toluol gewaschen und bei 60° im Vakuum getrocknet. Man erhält 18.5 g Carbamazepin.

Beispiel 5:

17.4 g Iminostilben und 2.3 g Iminostilbenhydrochlorid werden in 250 ml Xylol (Isomergemisch) suspendiert. Bei 20° leitet man 6.5 g monomere Cyansäure im Stickstoffstrom ein und lässt 4 Stunden bei 30° nachreagieren.

Anschliessend wird auf 0° abgekühlt, filtriert und mit Xylol gewaschen. Nach Trocknen bei 80° im Vakuum erhält man 22.1 g Carbamazepin.

Beispiel 6:

19.3 g Iminostilben werden in 200 ml 1,2-Dichloräthan suspendiert. Bei 25° leitet man zuerst 4.5 g Chlorwasserstoff und dann 6.5 g Cyansäure gasförmig (im Stickstoffstrom) ein. Das Einleiten erfolgt während 5 Stunden in mehreren Portionen. Man lässt 1 Stunde nachreagieren, filtriert ab und wäscht mit 1,2-Dichloräthan, danach mit Wasser.

Nach Trocknen bei 60° im Vakuum erhält man 16.0 g Carbamazepin.

Ein gleichartig durchgeführter Ansatz wurde nach beendeter Reaktion eingedampft, der Rückstand mit Toluol kalt digeriert und abfiltriert. Nach Waschen

mit Toluol und Wasser und Trocknen im Vakuum bei 60° wurden 22.5 g Carbamazepin erhalten.

Beispiel 7

29.0 g Iminostilben werden in 150 ml Essigsäureäthylester bei 20° suspendiert. Man leitet zuerst 0.6 g Chlorwasserstoff und dann 9.7 g Cyansäure gasförmig (im Stickstoffstrom) ein.

Nach 15-stündigem Rühren bei 20° wird abfiltriert, mit Essigsäureäthylester gewaschen und anschliessend bei 60° im Vakuum getrocknet. Man erhält 32.0 g Carbamazepin.

Ein analoger Versuch bei 50° Reaktionstemperatur lieferte 29.4 g Carbamazepin.

Beispiel 8

19.3 g Iminostilben werden in 200 ml Essigsäureäthylester suspendiert und mit 1,0 ml Schwefelsäure (98%/ig) versetzt.

Bei 25° werden 6.5 g monomere Cyansäure (im Stickstoffstrom) eingeleitet. Man lässt über Nacht stehen, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand mit Toluol auf. Nach Filtration, Waschen mit Toluol und Wasser und Trocknen bei 80° im Vakuum erhält man 19.7 g Carbamazepin.

Beispiel 9

19.3 g Iminostilben werden mit 100 ml Essigsäure auf 45° erwärmt. Im Lauf von 1 1/2 Stunden leitet man 6.5 g monomere Cyansäure (im Stickstoffstrom) ein und lässt 12 Stunden bei 40° nachreagieren. Nach Abkühlen auf 15° wird filtriert, mit Essigsäure kalt gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet.

Das erhaltene Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser (7:3) umkristallisiert und liefert 19.1 g Carbamazepin.

Beispiel 10:

29.0 g Iminostilben werden in 150 ml Essigsäure auf 45° erwärmt. Man leitet im Lauf von 1 1/2 Stunden 9.7 g monomere Cyansäure (im Stickstoffstrom) ein und lässt 2 Stunden bei 40° und 12 Stunden bei 20° nachreagieren.

Nach Zusatz von 15 ml Wasser wird auf 0° abgekühlt und nach 1 Stunde abfiltriert. Man wäscht mit zweimal 15 ml Essigsäure und Wasser und erhält ein Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (7:3) 29.1 g Carbamazepin liefert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N,N-(Dibenzohexatrienyl)harnstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein entsprechendes N,N-(Dibenzohexatrienyl)amin mit Cyansäure umsetzt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und in Gegenwart eines sauren Mittels durchführt.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches

Lösungsmittel eine aliphatische Carbonsäure oder einen aliphatischen Ester einer solchen, einen aromatischen bzw. araliphatischen Kohlenwasserstoff, einen Halogenaliphaten oder einen aliphatischen Aether verwendet.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan, Essigsäure oder Essigsäureäthylester verwendet.

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Cyansäure durch Säurebehandlung der Lösung und/oder Suspension eines Cyansäuresalzes in einem organischen Lösungsmittel in Freiheit setzt und ohne Isolierung einsetzt.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Cyansäure durch Säurebehandlung der Lösung und/oder Suspension eines Cyansäuresalzes in einem organischen Lösungsmittel in Freiheit setzt und ohne Isolierung einsetzt.

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Essigsäure, Essigsäureäthylester oder Toluol verwendet.

8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel eine Mineralsäure, eine organische Sulfonsäure, eine aliphatische Carbonsäure oder eine 2-Mono-, 2,2-Di- oder 2,2,2-Trihalogen-C₂-C₇-alkansäure verwendet.

9. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel eine Mineralsäure, eine organische Sulfonsäure oder eine 2-Mono-, 2,2-Di- oder 2,2,2-Trihalogen-C₂-C₇-alkansäure verwendet.

10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel eine Mineralsäure verwendet.

11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4, 5, 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel Trichloressigsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure verwendet.

12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure verwendet.

13. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel Trichloressigsäure verwendet.

14. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 4 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel und gleichzeitig als Lösungsmittel Essigsäure verwendet.

15. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 4, 5, 8, 9, 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man im Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 120°C arbeitet.

16. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6, 7, 10, 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass man im Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 120°C arbeitet.

17. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1

bis 7 und 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins und der etwa 1,75- bis etwa 2,25-molaren Menge Natriumcyanat in Toluol bei etwa 20°C bis etwa 30°C mit einem etwa 0,5%igen bis etwa 5%igen Ueberschuss an Trichloressigsäure versetzt und auf etwa 40°C bis etwa 80°C erwärmt.

18. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6, 7, 10, 12 und 13 zur Herstellung von 1,5-Dibenzo[b,f]carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension von Iminostilben und der etwa doppelmolaren Menge Natriumcyanat in Toluol bei Raumtemperatur bis etwa 25°C mit einem etwa 2%igen Ueberschuss an Trichloressigsäure versetzt und dann auf etwa 50°C bis etwa 65°C erwärmt.

19. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6, 7, 10 und 12 zur Herstellung von 1,5-Dibenzo[b,f]carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension von Natriumcyanat in Essigsäureäthylester einen geringen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet und dann eine der eingesetzten Natriumcyanatmenge höchstens äquimolare Menge Iminostilben hinzufügt.

20. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 und 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester einen etwa 2%igen bis etwa 10%igen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet, dann die auf die eingesetzte Natriumcyanatmenge bezogen etwa 0,6- bis etwa 0,9-molare Menge des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins hinzufügt und auf etwa 40°C bis etwa 70°C erwärmt.

21. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6, 7, 10 und 12 zur Herstellung von 1,5-Dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man bei etwa 0°C bis +80°C in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester einen etwa 5%igen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet und dann eine der eingesetzten Natriumcyanatmenge höchstens äquimolare Menge Iminostilben hinzufügt.

22. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6, 7, 10 und 12 zur Herstellung von 1,5-Dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man bei etwa +10°C bis etwa +120°C eine Suspension von Iminostilben in Essigsäure mit einem etwa 5%igen bis etwa 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann eine der eingesetzten Iminostilbenmengen mindestens äquimolare Menge Natriumisocyanat hinzufügt.

23. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 und 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins in Essigsäure mit einem etwa 5%igen bis etwa 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann pro Mol des Amins etwa 1,25 bis etwa 1,75 Mol Natriumisocyanat hinzufügt.

24. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2,

3, 6, 7, 10 und 12 zur Herstellung von 1,5-Dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man bei etwa +10°C bis etwa +120°C eine Suspension von Iminostilben in Essigsäure mit einem etwa 50%igen bis etwa 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann pro Mol Iminostilben etwa 1,6 Mol Natriumisocyanat hinzufügt.

5

25. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, 7, 8 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins in Essigsäure einen etwa 25%igen bis etwa 75% Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

10

26. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 und 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins in Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan oder Essigsäureäthylester zunächst etwa 1 bis etwa 15 Mol-% Chlorwasserstoff und dann einem etwa 25%igen bis etwa 75%ige Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

15

20

27. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 und 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man in die Suspension eines Gemisches von etwa 0,8 bis etwa 0,96 Molteilen des N,N-(Dibenzohexatrienyl)amins und etwa 0,04 bis etwa 0,2 Molteilen Iminostilbenhydrochlorid (Moltellsumme=1) in einem araliphatischen Kohlenwasserstoff einen etwa 25%igen bis etwa 75%igen Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

6

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | EP 88810026.0 |
|---|---|--|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4) |
| A | EP - A1 - 0 029 409 (CIBA-GEIGY) * Ansprüche 1,7,10 * -- | 1,2, 15,18 | C 07 D 223/22 //A 61 K 31/55 |
| D,A | US - A - 2 948 718 (SCHINDLER) * Beispiel 1 * -- | 1,2, 15,18 | |
| D,A | DE - A - 2 307 174 (VEB ARZNEI-MITTELWERK) * Ansprüche 1,2,3 * ---- | 1,2, 15,18 | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt. | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) C 07 D 223/00 |
| Recherchenort WIEN | | Abschlußdatum der Recherche 03-05-1988 | Prüfer LUX |
| <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> | | | |